

**SUSTAINED RELEASE COMPOUND UNIT PHARMACEUTICAL**

**Patent number:** JP62000009  
**Publication date:** 1987-01-06  
**Inventor:** FUKUI MUNEO; TOMURO KOJI; MASUYAMA SHIGERU; KAJIYAMA TOKUJI; HIKOSAKA TAMIO; ARIGA MASAYOSHI; SOEISHI YOSHIAKI; HIGUCHI SABURO  
**Applicant:** YAMANOUCHI PHARMA CO LTD  
**Classification:**  
- **international:** A61K9/16  
- **european:** A61K9/16H6B; A61K9/16H6F; A61K9/20K2  
**Application number:** JP19860049451 19860306  
**Priority number(s):** JP19850046180 19850308

**Also published as:**

-  EP0194838 (A)
-  US4772475 (A)
-  ES8800041 (A)
-  EP0194838 (A)
-  EP0194838 (B)

[Report a data error](#)**Abstract of JP62000009**

**PURPOSE:** The titled highly safe and effective pharmaceutical obtained by adding an elution inhibitor to a mixture containing a physiologically active substance and a specific amount or more of a unit-forming material, e.g. crystalline cellulose, etc., granulating the resultant mixture and forming the resultant granular material into a capsule or tablet. **CONSTITUTION:** The titled pharmaceutical, consisting of a granular material obtained by adding an elution inhibitor, e.g. an aqueous suspension of a water-insoluble high polymer such as methacrylic acid ethyl acrylate copolymer to a mixture of a physiologically active substance, particularly 5-[2[2-(0-ethoxyphenoxy)ethylamino]propyl]-2-methoxybenzenesulfonamide-hydrochloride, i.e. YM-12617 and >=50wt%, particularly >=70wt%, based on the unit, unit-forming material, preferably crystalline cellulose and granulating the resultant mixture in individual unit pharmaceutical and capable of slowly releasing the physiologically active substance without disintegrating the granular material in the digestive tracts.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**BLANK PAGE**

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 特許公報 (B2)

(11)特許出願公告番号

特公平7-72129

(24) (44)公告日 平成7年(1995)8月2日

(51)Int.Cl.  
A 61 K 9/16識別記号  
K

P I

技術表示箇所

発明の数1(全10頁)

(21)出願番号 特願昭61-39451  
 (22)出願日 昭和61年(1986)3月6日  
 (65)公開番号 特開昭62-9  
 (43)公開日 昭和62年(1987)1月6日  
 (31)優先権主張番号 特願昭60-46180  
 (32)優先日 昭60(1985)3月8日  
 (33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 800999999  
 山之内製薬株式会社  
 京都市中央区日本橋本町2丁目3番11号  
 (72)発明者 福井 宗夫  
 静岡県駿東市南駿河台5-13-14  
 (72)発明者 戸宣 光司  
 静岡県静岡市駿川3-5-8 サンハイツ  
 稲川205  
 (72)発明者 増山 広  
 静岡県駿東市中根新田525  
 (72)発明者 挑山 鑑司  
 静岡県焼津市三ヶ名1506-6  
 (72)発明者 斎坂 民夫  
 静岡県駿東市瀬戸3-18-8  
 (74)代理人 弁理士 長井 省三 (外1名)

審査官 旦野 裕美

最終頁に続く

(54)【発明の名称】持続放出性複合単位製剤

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】個々の単位製剤が、生理性物質と単位中の重量比率で50%以上の結晶セルロースの混合物にアクリル酸系高合体、共高合体及びセルロース誘導体から選択される一担又は二担以上の溶出制御剤を加え造粒して得られる粒状物(粒子)よりなり、その粒状物は消化管内において実質的に崩壊しないが、生理性物質が徐々に放出される医薬用の持続放出性の個々の単位製剤もしくは複合単位製剤。

【請求項2】溶出制御剤が水不溶性高分子物質の水性溶液、水性乳化液または水含有有機溶媒溶液である特許請求の範囲第(1)項記載の製剤。

【請求項3】水不溶性高分子物質がメタクリル酸・アクリル酸エチルエステル・コポリマーまたはエチルセルロースである特許請求の範囲第(2)項記載の製剤。

2

## 【請求項4】溶出制御剤が水である特許請求の範囲第

(1)項記載の製剤。

【請求項5】単位成形物質が結晶セルロースであり、溶出制御剤が水不溶性高分子物質の水性懸濁液、水性乳化液または水含有有機溶媒溶液である特許請求の範囲第(1)項記載の製剤。

【請求項6】水不溶性高分子物質がメタクリル酸・アクリル酸エチルエステル・コポリマーまたはエチルセルロースである特許請求の範囲第(5)項記載の製剤。

10 【請求項7】生理性物質が5-(2-[2-(O-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル)-2-メトキシベンゼンスルfonylアミド・ハイドロクロリド(1M-12617と記す)である特許請求の範囲第(1)~(6)項いずれか一項記載の製剤。

【請求項8】個々の単位が直径0.1~1.5mmの大きさの粒

(2)

特公平7-72129

3

状物である特許請求の範囲第(1)～(7)項いずれか一項記載の製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## (産業上の利用分野)

この発明は、新規で安全性が高く、有効な経口医薬用持続放出性複合単位製剤に関する。

さらに詳しくは、本発明は個々の単位が、生理活性物質と単位成形物質の混合物に溶出制御剤（このものは複合剤の役目もする）を加え組合して得られる粒状物よりも、その粒状物（粒子）は消化管内において実質的に崩壊しないが、生理活性物質が徐々に放出される医薬用の持続放出性の個々の単位製剤もしくは複合単位製剤に関する。

## (発明が解決しようとする問題点)

徐放性製剤を生体に適用するとき、製剤側及び生体側の要因により、個体内あるいは個体間の変動を生じることが多い。生体側の要因の一つに消化管内薬物移動時間（gastro intestinal transit time）の変動が挙げられるが、これを克服する最適剤型として複合単位製剤（multiple-units preparation）が知られている（例えばH.Bechgaard and G.H.Nielsen, Drug Devel. Ind.pharm., 4, 53 (1978)）。錠剤、硬カプセル剤などの固形製剤が消化管内で崩壊して、多数の個々の単位（マイクロカプセル、マイクロスフィアなど）を形成し、これらの単位から活性物質が持続的に溶出するタイプの製剤である。

従来、徐放性の複合単位製剤の活性物質含有の個々の単位（マイクロカプセル、マイクロスフィアなど）を得るために種々の材料そして種々の製剤法が知られている。

例えば材料としてワックスや脂質、水不溶性の高分子物質、イオン交換樹脂などが知られている。また製造方法としては主剤と他の材料とで粒子を造りその上に例えば脂溶性のコーティングをするというように繁雑で長い工程を要する場合が多く、製造コストの点あるいは製品の溶出特性などの品質再現性などの点でしばしば問題となることがあった。

また消化管において容易に破壊されない構造を形成するものとして結晶セルロース（旧称「微結晶性セルロース」）が知られており、例えば結晶セルロースを製剤亘率の約10～40%程度使用した製剤例が知られている（特公昭45-5275）。この製剤例（主剤BTDS）においては、持続性となっているが、放出時間の一層の延長には脂溶性被覆が必要とされている。そして消化管内において容易に破壊されない構造との記載があるが、実際には結晶セルロースの量が10～40%程度であると強度の点で充分でないことが知られている。また主剤の持続放出性の点でもこの程度の使用量であると一般に充分でない。

さらに特開昭58-92610号公報には「経口用放出調整複合単位製剤」の発明が記載されているが、そこに述べら

れている「コア」はかなり複雑な方針で製造され、持続放出性を得るため脂溶性物質でコーティングがほどこされている。またこのものは胃の中では崩壊しないが、小腸においてはコーティングが侵食されると共にコア自体も崩壊するように崩壊促進剤などを加えて作られている。

## (問題を解決するための手段)

本発明者等は脂溶性物質によるコーティングをほどこすことなく、溶出速度を自由に制御でき、溶出運動の再現性が良好で、簡便に製造できる経口の持続放出性の複合単位製剤について研究を重ねた結果、生理活性物質と単位中の重量比率で50%以上の単位成形物質の混合物に溶出制御剤を加えて通常の方法で粒状物（活性物質含有単位）を製し、この粒状物をカプセルに充填してカプセル剤とするか又は通常の方法で錠剤とすることにより持続放出性のすぐれた経口剤が得られることを見出し本発明を完成した。

本発明の上記粒状物（活性物質含有単位）は、水は浸透するが、消化管内において実質的に崩壊しない（殆んど崩壊しないか或は少くとも数時間以上崩壊しない）特性を有している。また、物理的強度が高いので、圧縮成形化によっても個々の単位が殆んど破壊されることがない。また、粒状物（活性物質含有単位）の製造の際に、脂溶性物質の種類やその配合量を適宜調節することにより、希望する溶出特性をもつ粒状物を得ることができると。

本発明で用いられる単位成形物質として好適なものは結晶セルロースである。このほかキチン、キトサンも使用できる。これら単位成形物質の使用量は単位中の重量比率で50%以上あり、70%以上が好適である。

また、本発明で用いる溶出制御剤としては水不溶性高分子物質例えばアクリル酸系重合体、共重合体、またエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMC-AS）等のセルロース試験体が用いられる。これらは水性界面活性剤、水性乳化剤、水含有有機溶媒溶液の形で用いるのが好適である。

例えば市販品としてオイドラギットL300-55（メタクリル酸・アクリル酸エチルエステル・コポリマー水性界面活性剤）、オイドラギットE300（アクリル酸エチルエステル・メタクリル酸メチルエステル・コポリマー水性界面活性剤）、アクアコートECD-30（エチルセルロース水性界面活性剤）などがあり、これらは溶出制御剤としてそのまま或は必要により水で希釈して使用できる。また、低屈度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）や上記エチルセルロースは水性ゲルとしても用いられる。さらにこれら水不溶性高分子物質は水をベースとした有機溶媒との混合溶液の溶出系としても用いられる。

なお、水それ自体も溶出制御剤として使用しうる。即ち結晶セルロースは水を加えることにより粒状物とすることができる。

59

特公平7-72129

(3)

5

溶出制御剤の使用量は特に制限はないが、湿式造粒に適した量を使用すればよい。溶出制御剤（水性液状物としての）の濃度も特に制限はないが、例えば水不溶性高分子物質は配合比率が高い場合、生理活性物質の放出がおそくなるので、目的に応じて使用量（水性液状物としての）と濃度を適宜調整すればよい。なお、通常結合剤として用いられる水溶性高分子物質例えばヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリビニルビロリドン（PVP）などを溶出制御剤として用いることは差支えない。本発明では、活性物質の溶出速度を制御するため、粒状物（活性物質含有単位）の製造に際し、高級脂肪酸のアルカリ土類金属塩（またはアルカリ金属塩）または陽溶性高分子物質を添加することがある。これらの添加は、生理活性物質が、所謂医薬品の場合に有効である。高級脂肪酸のアルカリ土類金属塩（またはアルカリ金属塩）としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムなどがあげられる。また、陽溶性高分子物質としては、セルロースアセテートフタレート（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPC-P）、メタクリル酸・メタクリル酸メチルエスチルコポリマー（オイドラギットL,S）などが挙げられる。これらも配合量は通常1～15%である。なお、ハロゲン化アルカリ金属またはハロゲン化アルカリ土類金属例えば塩化ナトリウム、塩化カルシウム等も同様の目的で用いることができる。上記メタクリル酸・メタクリル酸メチルエスチルコポリマーなどの陽溶性高分子物質を用いる場合は、PEG6000、ツイーン80（Tween 80）、トリアセチン等を可塑剤として用いてもよい。使用量は、高分子物質（固形分）に対して10～15%である。

上記の如く、生理活性物質の放出性は結合剤の種類、高級脂肪酸のアルカリ土類金属塩（またはアルカリ金属塩）や陽溶性高分子物質の配合量を加減することによってコントロールできるが、活性物質の性質によっては、活性物質自体の酰化処理を行うことにより放出を遅延することもできる。酰化処理はワックスなどを用いて、例えばスプレーコンシーリング法により活性物質をマイクロカプセル化することによって実施される。ワックスとしては例えは硬化ヒマシ油の如き水添植物油などを挙げることができる。

本発明で使用しうる生理活性物質は特に限定されない。往記試験例および実施例では活性物質として水に対する溶解度が比較的低い（0.3～0.56程度）化合物5-[2-[(2-(O-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]ブロビル]-2-メトキシベンゼンスルホニアミド・ハイドロクロリド（以下YM-12617と略記する）を用いたが、本発明においては溶解度の高い化合物も勿論使用できる。

YM-12617はα遮断作用を示し、高血圧、心不全、下部尿路疾患等の治療に用いられる。

本発明の持続放出性の個々の単位は、生理活性物質、単

位成形物質及び必要に応じて高級脂肪酸のアルカリ土類金属塩（またはアルカリ金属塩）や陽溶性高分子物質を混合する。この際に応じて通常使用される添加剤、例えば着色剤、着色剤等を加えることもできる。得られた混合物に溶出制御剤、即ち既述の溶出制御剤として挙げた各種物質の水性液状物或は水を加えて造粒する。造粒は振拌型、転動型、遠心型、流動層型またはこれらの組合せされた型の装置により行われる。

粒子の大きさ（直径）としては、0.1～1.5mm、好ましくは0.2～1.0mmである。

このようにして得られた活性物質含有の個々の単位は、通常の方法により、複合単位製剤、即ち錠剤、カプセル剤、顆粒剤などに調製する。

#### （発明の効果）

本発明によって得られる活性物質含有の単位は、物理的強度が高く、錠剤などとした場合でも破壊されず殆んどそのままの形状を保ち、生体に投与された場合個々の単位に分離し、消化管内に広く分散する。そしてこのものは、水は透過するが、消化管内において実質的に崩壊せず、活性物質を徐々に放出するので、持続化が達成できる。また、生体間のバラツキが非常に少く再現性に優れている。さらに、本発明の試験は簡単かつ安全な製造法により、得ることができます。

つぎに、本発明試験の活性物質の溶出性及び生体投与時の血漿中濃度についての試験並びにその結果を示す。

#### （1） 溶出テスト

① 溶出試験法：日本薬局方の溶出試験法第2法パドル法により、パドルの回転数150rpm、試験液として日本薬局方第1液（人工胃液）500ml、第2液（人工腸液）500mlを用いて、UV法又は液体クロマトグラフ法により試験した。資料はまず第1液中で1時間テストし、次いで第2液中で1時間テストした。

#### （i） UV法

試料として各実施例で得られた製剤を用い、YM-12617 5mgに対応する量を採取し、上記溶出試験を行い、試験液を沪過し測定波長225nmで定量した。

#### （ii） 高速液体クロマトグラフ法（HPLC法）

試料として各実施例で得られた製剤を用い、YM-12617 1mgに対応する量をとり、上記溶出試験を行い、試験液を沪過し、下記の操作条件により定量した。

#### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長225nm）

カラム：内径約4mm長さ約150mmのステンレス管に充填剤としてオクタデシルシリル化した約5μmのシリカゲル（例えはNucleosilSC18）を充填する。

カラム温度：約35°C

移動相：0.05M醋酸緩衝・アセトニトリル混液（7:3）

流量：毎分0.8～1.5mlの一定流量

#### ② 試験結果

結果を第1表に示す

(4)

特公平7-72129

8

第 1 表

実験 例	試料	溶出率(%)			備考
		試験 法	日局第 1液(1 時間)	日局第 2液(1 時間)	
1	1%	UV	49.6		
20	#	HPLC	50.3	57.6	
4	#	UV	45.6		
5	0.5	#	52.4	66.2	溶出抑制剤として オイドラギット(E- 30D-55)を用いた もの
24	#	HPLC	60.4	72.6	
6	#	UV	54.6		
8	1	UV	42.7		
9	#	#	29.2		
10	#	#	32.5		
11	0.5	#	30.9		ステアリン酸マグネシウムを粒子中に含むもの。溶出抑制剤は上記に同じ
12	5	UV	42.7		
13	#	#	16.2	41.7	
23	#	#	19.0	61.0	溶出抑制剤としてエチルセルロースを粒子中に含むもの
14	2	UV	54.2		
15	5	#	37.5	90.8	
22	#	HPLC	38.0	91.0	
16	#	UV	46.9	94.6	
19	1	#	38.8	44.8	
21	#	HPLC	41.3	44.2	

\* (i) 試料として実施例20で得られた錠剤と、对照として参考例1で得られた通常錠をYM-12617として1mg相当をクロスオーバー法により成人男子5名に経口投与し、各所定時間に採血し、下記方法で血漿中濃度を測定した。

(ii) 血漿中YM-12617の定量方法血漿1.5mlに内部標準物質の水溶液0.5ml(塩酸アモスラロール0.5μgを含む)を加えたのち、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液1mlを加え、酢酸エチル4mlで抽出した。酢酸エチル層を0.1mlで抽出した。塩酸層に炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液2mlを加え、弱アルカリ性とし、酢酸エチル4mlで再抽出した。酢酸エチル層を減圧留去し、残渣に0.1M NaHCO<sub>3</sub> 0.05mlおよびダンシルクロライド(500μg)のアセトン溶液0.1mlを加え、35°Cで120分間反応させた。反応液にエーテル4mlを加えたのち、有機層を水5mlで洗浄した。有機層はさらに0.2M塩酸5mlで洗浄した。有機層を留去し、残渣を下記の操作条件の移動相の溶液0.05mlに溶解し全量を用いて次の操作条件の液体クロマトグラフ法により定量した。

20 溶解液の流量を1.4mlとしたさいのダンシル-YM-12617およびダンシルーアモスラロールの保持時間は、それぞれ8.1分、12.5分であった。

#### 操作条件

検出器：螢光光度計(励起波長365nm、螢光波長500nm)  
カラム：内径約4mm、長さ約250mmのステンレス管に充填剤として約5μmのシリカゲル(例えばリクロソルブSI 100(Merck))を充填する。

カラム温度：約10°C

移動相：ベンゼン：メタノール(100:1)

30 流量：毎分1.2～1.9mlの一定流量

(iii) 結果を第2表、第3表及び第1図に示す。

#### (2) 経口投与による吸収テスト

(A)

\*

第 2 表

[実施例20の錠剤をヒトにYM-12617として1mg相当を経口投与した  
さいの血漿中YM-12617変化体濃度(単位ng/ml)]

被検者	時間	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	12.0	15.0	20.0	24.0	AUC (ng·hr/ml)
N	9.9	17.0	21.0	24.1	18.6	15.3	16.2	12.3	8.1	7.7	6.3	292.6	
K	11.4	25.8	18.4	30.0	25.5	25.0	24.2	16.4	15.3	10.1	8.7	415.8	
T	N.D.	17.5	17.5	14.7	18.4	15.1	17.1	10.5	8.1	7.8	5.8	270.3	
F	N.D.	5.3	26.0	27.7	23.7	15.4	20.4	10.7	7.5	5.7	3.7	285.7	
S	N.D.	8.6	14.9	18.1	16.4	20.3	13.1	8.3	8.2	7.5	5.4	250.4	
平均値	4.3	14.8	19.6	22.9	20.5	18.2	18.2	11.6	9.4	7.8	6.0	302.9	
S.E.	2.6	3.6	1.9	2.9	1.7	2.0	1.9	1.3	1.5	0.7	0.8	29.1	

N.D. : 検出不能, S.E. 標準誤差(以下同じ)

特公平7-72129

(5)

9

## 第 3 表

(参考例1の通常錠をヒトにYH-12617として1mg相当を経口投与し  
たさいの血漿中YH-12617未変化体濃度(単位ng/ml))

10

被検者	時間	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	12.0	15.0	20.0	24.0	AUC (ng · hr/ml)
N		21.6	64.7	66.8	47.1	39.5	21.9	14.6	11.5	9.2	7.4	4.5	439.4
K		56.5	78.6	1123	50.4	41.8	27.4	25.1	11.7	14.1	5.5	3.9	572.6
T		7.6	29.9	56.1	41.9	33.7	13.2	17.4	9.8	7.0	3.7	1.9	336.1
F	N.D.	24.4		47.2	42.8	28.7	21.7	15.1	10.4	6.3	5.5	2.4	331.2
S	N.D.	15.1		41.2	43.0	31.5	23.1	20.0	12.1	9.3	4.9	6.0	362.6
平均値		17.1	42.5	64.7	45.0	35.0	21.5	18.4	11.1	9.2	5.4	3.7	408.4
S.E.		10.6	12.3	12.7	1.6	2.5	2.3	1.9	0.4	1.4	0.6	0.7	45.4

第1図から明らかなように実施例20の錠剤投与の場合の  
血中濃度パターンは良好で次の特徴を示した。

a) Cmax:Cminの比が小さく持続性である。

b) 個体間の変動が小さい。

(B)

(i) 試料として実施例21で得られた錠剤と、対照と\*

\*して参考例1で得られた通常錠をYH-12617として1mg相当  
当をクロスオーバー法により成人男子5名に経口投与  
し、各所定時間に採血し、前記(A) (ii) の方法で血  
漿中濃度を測定した。

(ii) 指標を第4表、第5表及び第2図に示す。

## 第 4 表

(実施例21の錠剤をヒトにYH-12617として1mg相当を経口投与し  
たさいの血漿中YH-12617未変化体濃度(単位ng/ml))

被検者	時間	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	12.0	15.0	20.0	24.0	AUC (ng · hr/ml)
M	N.D.	2.7	16.7	21.5	22.1	25.5	21.0	8.5	9.0	4.8	3.4	281.5	
K	8.7	38.1	36.2	25.7	32.6	20.0	17.3	11.6	12.4	4.6	4.4	355.3	
HII	N.D.	5.8	15.3	28.6	22.3	17.4	13.4	10.1	8.9	5.6	299.4		
N	14.4	23.4	34.4	21.1	16.8	13.4	10.9	9.3	6.0	2.6	N.D.	232.9	
KA	N.D.	17.8	29.4	27.8	19.4	27.8	18.5	18.7	10.8	5.1	1.5	345.4	
平均値		4.6	16.4	24.5	22.3	23.9	21.8	17.6	12.3	9.7	5.2	3.0	302.9
S.E.		3.0	7.0	5.8	2.2	3.0	2.5	1.7	1.8	1.1	1.0	1.0	22.3

## 第 5 表

(参考例1の通常錠をヒトにYH-12617として1mg相当を経口投与し  
たさいの血漿中YH-12617未変化体濃度(単位ng/ml))

被検者	時間	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	12.0	15.0	20.0	24.0	AUC (ng · hr/ml)
M		17.0	44.7	34.4	21.9	18.8	18.2	11.8	6.3	3.2	3.2	2.4	252.4
K	6.3	47.9	64.9	34.3	37.2	28.2	12.6	8.7	6.5	3.0	N.D.	358.2	
HII	N.D.	20.4	28.8	23.7	20.8	21.6	7.8	8.0	3.0	1.6	257.2		
N	15.1	51.5	54.8	45.5	48.7	35.1	18.0	8.2	9.9	4.5	3.3	438.9	
KA	2.8	33.6	49.4	45.1	35.1	27.8	28.1	10.4	7.4	6.4	5.1	412.7	
平均値		8.2	35.5	44.8	34.7	32.7	26.0	18.6	8.3	6.6	4.0	2.5	343.9
S.E.		3.4	9.4	7.8	4.7	5.3	3.0	2.7	0.7	1.1	0.7	0.9	38.6

第2図から明らかなように実施例22の錠剤投与の場合血  
中濃度パターンは良好で次の特徴を示した。

a) Cmax:Cminの比が小さく持続性である。

b) 個体間の変動が小さい。

(C)

(i) 試料として実施例22で得られた錠剤及び実施例  
23で得られたカプセル剤と、対照として参考例2で得ら  
れた通常錠をYH-12617として10mg相当をクロスオーバ  
ー法によりビーグル犬6頭に経口投与し、各所定時間経  
過後に採血し、前記(A) (ii) の方法で血漿中濃度を

特公平7-72129

(5)

11

測定した。

(ii) 結果を第3図に示す。

第3図から明らかなように実施例22の錠剤投与実施例23のカプセル剤投与の場合の血中濃度パターンは良好で次の特徴を示した。

a)  $C_{max}:C_{min}$ の比が小さい。  
b) 個体間の変動が小さい。

(3) 活性物質含有単位(粒子)の物理的強度  
実施例15と同一条件で別個に製した粒子を用い打錠時の圧力を変えて下記の处方で錠剤を製し、それらからの活性物質の溶出性を調べた。(定量はHPLC法)。結果を第6表に示す。

錠剤处方	4.0mg
粒子	4.0mg
乳糖	62.0
とうもろこしデンソウ	28.5
GMC-Ca	5.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5
	100 mg

第 6 表

打錠圧力	溶出率(%)	
	日局第1液	日局第2液
	(1時間)	(2時間)
2261kg/cm <sup>2</sup> 油圧・プレス	45.9	57.8
4522kg/cm <sup>2</sup> 油圧・プレス	45.9	56.4
2261kg/cm <sup>2</sup> (单発打錠機)	46.6	62.6
粒子	41.7	57.1

上記結果から明らかなように圧力によって溶出挙動の変化は殆んど認められない。即ち上記の如き打錠圧には充分耐え(個々の粒子が破壊されない)。それによって一定の溶出率が保たれる。

(4) 溶出試験の搅拌強度と溶出性

(1) の溶出テストにおけるパドルの回転数を変化させて搅拌強度の溶出率に及ぼす影響を調べた。結果を第7表に示す(定量はい法によった)。

第 7 表

実施例	パドル回転数	溶出率(%)日局第1液、1時間後			
		50 rpm	100	150	200
1		42.1	45.7	45.4	45.3
19		36.0	36.3	36.4	39.6

第7表から明らかな如く、搅拌強度による溶出挙動の変化はなく、これは生体に投与した場合生体側の要因(胃腸管の運動)の影響を受けにくい製剤であることが判

12

る。

(5) 溶出特性の経時安定性

各実施例の製品を苛酷条件下に保存し、保存前と保存1ヶ月後に溶出テストを行った。テスト法は(1)と同様であり定量はい法で行った。

結果を第8表に示す。

第 8 表

試料(実施例No.)	溶出率 (%)	初期値 (%)		1ヶ月後の値(%)	
		50°C密栓	40°C, 75%RH	50°C密栓	40°C, 75%RH
4	45.6	45.5	-	-	-
11	32.9	37.1	34.2	-	-
12	42.0	43.8	42.7	-	-
15	39.5	37.5	29.8	-	-
16	38.7	36.9	30.8	-	-
23	18.4	21.7	19.2	-	-

上表から明らかな如く苛酷条件下に保存しても溶出挙動の変化が非常に小さく、経時的にも安定な製剤であること

が判る。

(6) 溶出再現性の良好さ

実施例4と同一条件で別個に3つの試料を作り溶出テストを行った(定量はい法で行った)。結果を第9表に示す。

第 9 表

試料	溶出率(%)	日局第1液(1時間)	
		実施例4	4-1
4-2	45.6	45.4	46.9
4-3	45.6	45.3	45.3

第9表から溶出再現性は良好と認められる。

(実施例)

実施例1.(活性物質含有単位の製造)

YM-12617 5gと結晶セルロース470gとを充分混合し、これにオイドラギット⑩L30D-55 83.3g(圓形分として25

a) に水を加えて500gとしたものを加え、高速搅拌造粒機で造粒した。得られた粒子は球状であり、粒径は0.1～1.5mmであり、大部分は0.2～1.0mmであった。

実施例2.～7.

実施例1と同様にして第10表の处方により活性物質含有単位を製造した。

特公平7-72129

13

第 10 表

14

実施例No 处方(g)	2	3	4	5	6	7
YM-12617 結晶セルロース オイドラギットL300-55(固形分)	5 445 165.6 (50)	5 395 333.3 (100)	5 462.5 41.7 (12.5)	2.5 472.5 83.3 (25)	2.5 472.5 83.3 (25)	1.25 473.75 83.3 (25)

## ＊ 遠心流動造粒機使用

## 実施例8.

YM-12617 5g、結晶セルロース420g及びステアリン酸マグネシウム50gを充分混合し、これにオイドラギットL300-55 83.3g(固形分として25g)に水を加えて500gとしたものを加え、練合後遠心流動造粒機により造粒した。得られた粒子は球状であり、粒径は0.1~1.5mmであり、大部分は0.2~1.0mmであった。

## 実施例9.~11.

実施例8と同様にして第11表の处方により活性物質含有単位を製造した。

第 11 表

実施例No 处方(g)	9	10	11
YM-12617 結晶セルロース ステアリン酸マグネシウム オイドラギットL300-55 (固形分)	5 460 10 83.3 (25)	5 445 25 83.3 (25)	2.5 462.5 10 83.3 (25)

## 実施例12.

YM-12617 20g、結晶セルロース300g及びエチルセルロース80gを充分混合し、これにエタノール対水8:2の混合溶媒230gを加え高遠心流動造粒機で造粒した。粒径等前記に同じ。

## 実施例13.

実施例12と同じ处方で超高速流動造粒機で造粒した。粒径等前記に同じ。

## 実施例14.

YM-12617 10g、結晶セルロース490gを充分混合し、これに水590gを加え高速流動造粒機で造粒した。粒径等前記に同じ。

## 実施例15.~18.

実施例14と同様にして第12表の处方により活性物質含有単位を製造した。

15

第 12 表

実施例No 处方(g)	15	16	17	18
YM-12617 結晶セルロース (遠心流動造粒機使用)	25 475	25 475 495	5.0 497.5	2.5

## 実施例19.

硬化ヒマシ油80gを熔融し、これにYM-12617 10gと低硬度ヒドロキシプロビルセルロース30gとを分散させ、これをスプレーコンジーリングにより粉粒化する。得られた粉粒物60g(YM-12617として5g)と結晶セルロース40gとを充分混合し、これに水500gを加え、遠心流動造粒機で造粒した。粒径等前記に同じ。

## 実施例20.(複合単位製剤の製造)

実施例1で得られた粒子(活性物質含有単位)20gに、乳糖44.9g、でんぶん20g、結晶セルロース9.7g、CMC-Ca 5g、ステアリン酸マグネシウム0.5gを加え、通常の方で錠剤を得た(1錠100.1mg中YM-12617 0.2mg含有)。

## 実施例21~23

実施例20と同様にして第13表の处方により複合単位製剤を製した。

第 13 表

実施例No 处方等	21	22	23
便用粒子(活性物質含有単位)	実施例19で得られたもの(以下同じ) 20g	実施例16 50g	実施例13 50g
乳糖	46.5	64.9	50
でんぶん	28	—	—
ステアリン酸マグネシウム	0.5	—	—
結晶セルロース	—	70	—
CMC-Ca	—	10	—
硬化油	—	5	—

特公平7-72129

第 14 表

(8)

15

実施例No.	21	22	23
处方等			
剤型	錠剤	錠剤	カプセル剤*
製剤1錠当り重量	100mg	200mg	100mg

＊ 常法によりカプセル剤とした。

## 実施例24.

実施例5で得られた粒子40g、乳糖24g、結晶セルロース3 10  
4.54g、低遮蔽度ヒドロキシプロピルセルロース12g及び  
とうもろこしでんぶん3gを混合し、これに10%とうもろ  
こしでんぶん糊40gを加えて常法により造粒する。これ  
に硬化油2.4gとステアリン酸カルシウム0.05gを加えて  
常法により打鍛する(1錠120mg中YM-12617 0.2mg含  
有)。

## 実施例25

YM-12617 5gと結晶セルロース467.5gとを十分混合し、  
これにオイドラギット<sup>®</sup> L30D-55 83.3g(固形分として  
2.5g)に水とPEG6000 2.5gを加えて500gとしたものを加  
え、高速遠心式造粒機で造粒した。得られた粒子は、球状  
であり、粒径は0.1~1.5mmであり、大部分は0.2~1.0mm  
であった。

## 参考例1~2

第14表の処方により常法によって単位成形物質を含まな  
い通常の錠剤を調製した。

\*

16 第 14 表

\*

参考例No.	1	2*
处方		
YM-12617	0.2g	2.5g
乳糖	66.7	63.0
でんぶん	28.6	—
# (ペースト用)	3.5	—
ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0
とうもろこしでんぶん	—	30.0
# (ペースト用)	—	3.5
1錠当り重量	100mg	100mg

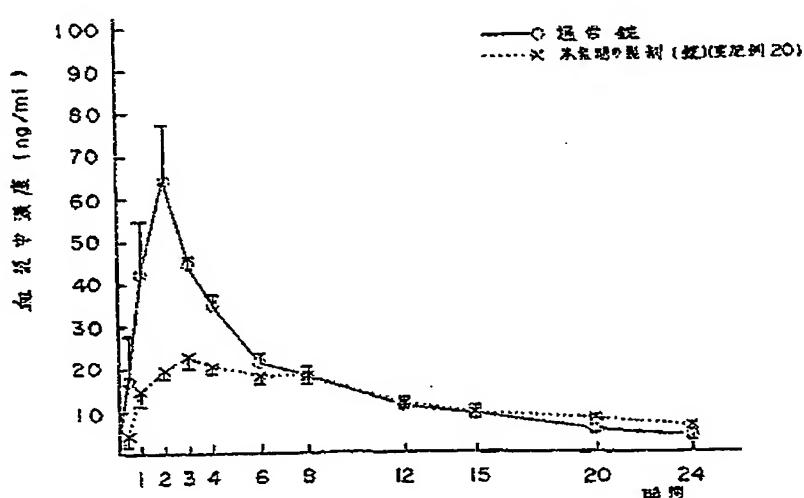
＊ 流動摩擦造粒による

## 【図面の簡単な説明】

① 第1図および第2図は、本発明の持続放出性複合単位製剤(錠剤)及び非持続性の通常錠をヒトに経口投与した場合における生理活性物質(YM-12617)の血漿中濃度の経時変化を示す。

② 第3図は、本発明の持続放出性複合単位製剤(錠剤)およびカプセル剤)及び非持続性の通常錠をビーグル犬に経口投与した場合における生理活性物質(YM-12617)の血漿中の濃度の経時変化を示す。

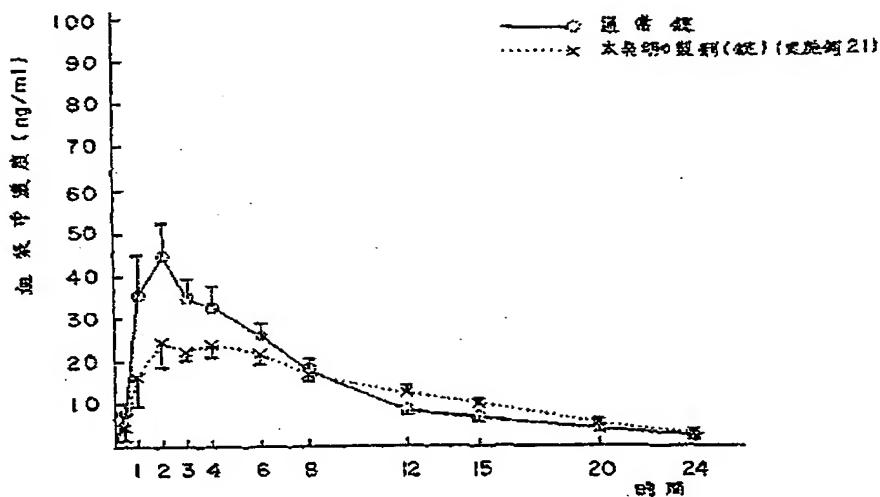
【第1図】



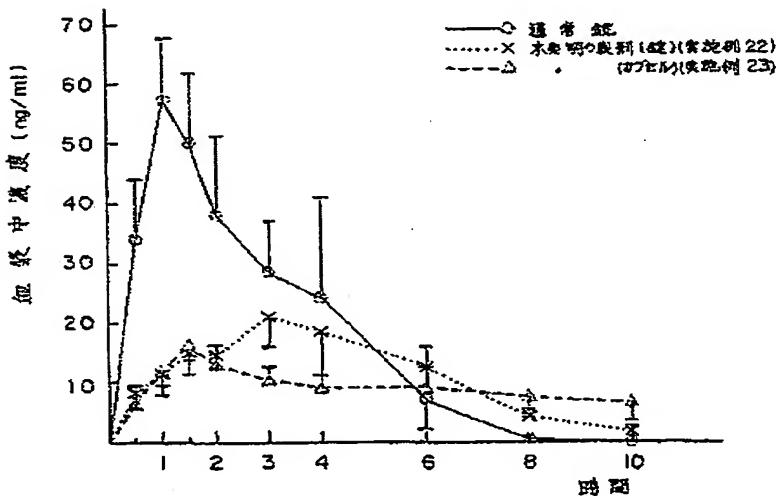
(9)

特公平7-72129

【第2図】



【第3図】



## フロントページの続き

(72)発明者 有葉 政義  
静岡県静岡市日出町1-7 シティスペー  
ス602号  
(72)発明者 添石 良晃  
東京都板橋区高島平3-11-1-915

(72)発明者 桶口 三郎  
埼玉県越谷市大字猪山3-15-3

(10)

特公平7-72129

(56)参考文献 特開 昭59-190913 (JP, A)  
特開 昭53-32111 (JP, A)  
特開 昭50-131867 (JP, A)